IN BRIEF

Parliamentary Research Branch
Library of Parliament

Sonya Norris 17 November 2000

Gene Therapy, Genetic Alteration and Cloning

Introduction

This paper provides a brief overview of gene therapy, genetic alteration and cloning. To the best of our knowledge, of the three practices, only gene therapy has been attempted on humans. However, genetic alteration and cloning have been extensively researched in animals. A fundamental difference between these practices is that although both gene therapy and genetic alteration in humans are primarily for therapeutic purposes, human cloning is not.

Gene Therapy And Genetic Alteration

Biotechnology in the agricultural and pharmaceutical industries has made use of the procedures for isolating single, identifiable genes and inserting those genes into foreign chromosomes. Applying these and similar procedures in animals and humans is referred to as genetic alteration, which has two approaches:

- *somatic cell gene therapy*: somatic cells are all cells within the body with the sole exception of the germ, or sex, cells. Somatic cell gene therapy is the portion of genetic alteration concerned with treating severe genetic disorders and affects only the individual being treated. The first clinical trials involving human gene therapy began in 1990. Although it has moved rapidly since that time, it is still considered experimental.
- *germ-line genetic alteration*: includes those manipulations that affect not only the individual receiving treatment, but also their subsequent generations. This manner of genetic alteration could theoretically be performed for therapeutic or enhancement purposes.

1. Somatic Cell Gene Therapy

This area of study involves the manipulation of any cells in the body with the sole exception of the reproductive cells. This sort of gene therapy is not passed on to the subsequent generation, and therefore would not contribute to the eradication of the disease.

In this type of therapy, it may be sufficient to "insert" a healthy gene somewhere in the chromosomes of an affected individual, which is not yet possible, or to introduce it within a vector for gene expression. Recessive diseases[1] may be treated this way. Altering viruses to contain the genes required for therapy produces vectors. The vector is then introduced into those cells of the affected individual where the disease manifests itself. An example of this approach would be for cystic fibrosis. The expression of the healthy gene in the respiratory tract would relieve the symptoms of the disease.

For dominant diseases,[2] it may be necessary to excise the gene from the chromosome and replace it with a healthy one. At this point in our biotechnological evolution, only gene insertion via vectors is feasible in humans.

Although somatic cell gene therapy is still at an early experimental stage, it is not expected to be an effective means of therapy. Technical problems include the method of insertion, accessibility of the tissue, and regulation of the gene product (i.e., how much should be produced, how its expression can be turned off, etc.).

2. Germ-line Genetic Alteration

The second approach to gene alteration, referred to as germ-line genetic alteration, is technically more difficult. In fact, some believe it is impossible. This approach involves the direct manipulation of the reproductive cells or, more likely, of the zygote or embryo. The affected cells or structures are

(1) Recessive diseases result from an aberrant gene being present on both chromosomes. Carriers of recessive disorders have one aberrant gene and one healthy gene.
(2) Dominant diseases result when only one aberrant gene is present, despite its healthy counterpart being present on the other chromosome.

manipulated *in vitro* (outside of the body) to remove the unwanted gene and to introduce the desired gene into the DNA. The altered zygote or embryo, which is now considered healthy (or not diseased), is transferred to the woman's uterus. The developing embryo would contain the altered genetic make-up in all of its cells, including its own reproductive cells. In this way, the alteration will be passed on to subsequent generations.

Germ-line alteration is considerably more complicated than somatic cell gene therapy. As previously mentioned, somatic cell gene therapy can be accomplished theoretically through either gene insertion or gene replacement. Germ-line genetic alteration could be performed only using gene replacement, which as noted previously is not feasible in human beings at present. Without removing the affected gene, the disease would still be passed on to subsequent generations.

Germ-line genetic alteration has been performed in animals. However, the goal of this technological advance has not been the production of similar results in humans. Animal germ-line alteration has been done either to produce "transgenic" breeds that provide an animal model of a human disease, or to produce animals that make commercially valuable proteins. These are not purposes that apply to humans. Moreover, the failure rate of insertion and transmission is high.

At present, genetic alteration in human beings that affects the germ line is a wholly untested procedure. There is an easy alternative to the risky practice of germ-line alteration that would produce the same desired effect, i.e., reducing the expression of a given genetic disorder in the general public. It is understood that genetic alteration of germ cells, zygotes and embryos would occur only, were it possible, once a genetic abnormality was identified. It would be considerably less risky to eliminate those cells, zygotes or embryos that are affected while allowing those that are genetically healthy to develop.

The argument has been made that all germ-line genetic alteration must be prohibited in order to prevent what is referred to as genetic enhancement. This would be a non-therapeutic use of genetic alteration. Genetic enhancement is enhancing or improving an already genetically healthy organism.

Cloning

Cloning refers to the production of an organism with the exact same genetic makeup of another, living or dead. This happens in nature all the time. The most commonly offered example is that of identical twins. Identical twins are the result of an embryo splitting into two shortly after fertilization, a fairly rare event. Theoretically any number of clones can be produced this way. The other natural example of cloning is asexual reproduction. Many organisms reproduce simply by splitting in two, such as the single-celled organisms. Others, such as plants, can fertilize themselves.

Artificial cloning is a product of biotechnology. In 1997, a sheep was cloned; in 1999, it was announced that cattle had been cloned. This cloning produced females only by necessity, as it had been believed that only cells from female reproductive tissue could be used. It has been shown, however, that males can also be cloned. Male mice have been successfully cloned using cells from their tails.

The current cloning process involves removing the nucleus from an egg cell and replacing it with the nucleus from a cell of an animal to be cloned. The egg is then forced to behave as though it were fertilized and proceed to develop as an embryo. This process is called somatic cell nuclear transfer. In the strictest sense, this does not produce an identical clone. Some genetic information is contained outside of the nucleus in organelles known as mitochondria. In somatic cell nuclear transfer, the egg cell that has been enucleated still contains its own mitochondria.

Cloning techniques have a very low success rate. Only 1-2% of embryos survive to become live offspring. In addition, a large proportion of these do not survive to adulthood. Despite the odds, scientists are optimistic about the potential for cloning in terms of medical research and the pharmaceutical industry. Animals can be created with specific genetic mutations mimicking human diseases to further medical research. Animals containing the desired mutation can then be cloned to avoid re-engineering the alteration. The ethical questions raised by such an approach are apparent. The pharmaceutical industry sees a similar use for these genetic techniques. Animals, such as goats and cattle, can be genetically altered and then cloned; these would contain genes coding for a desired protein. The protein can be made to be expressed in the animals' milk and then simply extracted.

No such arguments can be made for human cloning. Apart from ego, the only argument offered for the cloning of humans is for a supply of spare organs.

EN BREF

Direction de la recherche parlementaire
Bibliothèque du Parlement

Sonya Norris 17 novembre 2000

Thérapie génique, modification génétique et clonage

Introduction

Ce document offre un aperçu de la thérapie génique, de la modification génétique et du clonage. À notre connaissance, de ces trois pratiques, seule la thérapie génique a été tentée chez les humains. Des recherches approfondies ont toutefois été menées chez les animaux pour la modification génétique et le clonage. Il existe cependant une différence fondamentale : chez les humains, la thérapie génique et la modification génétique poursuivent d'abord des objectifs thérapeutiques, alors que ce n'est pas le cas pour le clonage.

Thérapie génique et modification génétique

En biotechnologie, on a recours à ces techniques dans les secteurs agricole et pharmaceutique pour isoler des gènes distincts reconnaissables et les introduire dans des chromosomes étrangers. La modification génétique est l'application de ces techniques et de techniques similaires aux humains et aux animaux; elle peut se faire de deux manières :

- *par thérapie génique somatique* : Toutes les cellules du corps, à l'exception des cellules germinales ou sexuelles, sont des cellules somatiques. La thérapie génique somatique est la partie de la modification génétique qui porte sur le traitement de maladies génétiques graves, et elle ne touche que la personne traitée. Les premiers essais cliniques de la thérapie génique chez les humains ont débuté en 1990. Même si des progrès considérables ont été réalisés depuis, on considère encore que cette thérapie est expérimentale.
- *par modification génétique des cellules germinales* : Cette technique s'applique aux manipulations qui touchent non seulement la personne traitée, mais aussi les générations subséquentes. En théorie, ce genre de modification génétique pourrait être utilisé à des fins thérapeutiques ou à des fins d'amélioration.

1. La thérapie génique somatique

Ce domaine d'étude vise la manipulation de toutes les cellules du corps, sauf les cellules reproductrices. Les effets de la thérapie génique somatique ne sont pas transmis à la génération suivante et, par conséquent, cette thérapie ne pourrait donc pas contribuer à l'éradication de la maladie.

Dans ce genre de thérapie, il pourrait suffire d'insérer un gène sain dans les chromosomes d'une personne malade, ce qui n'est pas encore possible, ou d'introduire le gène à l'aide d'un vecteur permettant l'expression génétique. Il est possible de traiter les maladie récessives[1] de cette manière. La modification d'un virus pour faire en sorte qu'il contienne les gènes nécessaires à la thérapie produit des vecteurs. On introduit ensuite le vecteur dans les cellules de la personne malade, là où se manifeste la maladie. Un telle approche pourrait être utilisée pour le traitement de la fibrose kystique, par exemple. L'expression du gène sain dans les voies respiratoires atténuerait les symptômes de la maladie.

Dans le cas des maladies dominantes[2], il pourrait s'avérer nécessaire d'extraire le gène du chromosome et de le remplacer par un gène sain. Au stade actuel de l'évolution biotechnologique, seule l'insertion de gènes à l'aide de vecteurs est possible chez les humains.

Même si la thérapie génique somatique en est encore à un stade expérimental, on ne s'attend pas qu'elle

---

(1) Les maladies récessives résultent de la présence d'un gène aberrant sur les deux chromosomes. Les porteurs de caractères récessifs possèdent un gène aberrant et un gène sain.

(2) Les maladies dominantes se produisent lorsqu'un seul gène aberrant est présent, même si son homologue sain se trouve sur l'autre chromosome.

devienne un moyen thérapeutique efficace. Les problèmes techniques qui se posent comprennent, entre autres, la méthode d'insertion, l'accessibilité au tissu, et la réglementation du produit génique (p. ex., la quantité à produire, comment désactiver l'expression du gène, etc.).

2. La modification génétique des cellules germinales

Le deuxième type de modification génétique, qu'on appelle la modification génétique des cellules germinales, est plus difficile à réaliser sur le plan technique. En fait, certains croient même qu'elle est impossible. Elle nécessite la manipulation directe des cellules reproductrices ou, plus vraisemblablement, du zygote ou de l'embryon. Les cellules ou structures atteintes sont manipulées in vitro (à l'extérieur du corps) pour retirer le gène indésirable et introduire le gène voulu dans l'ADN. Le zygote ou l'embryon modifié, jugé dorénavant sain (ou non atteint de la maladie), est transféré dans l'utérus de la mère. L'embryon en développement contiendrait la constitution génétique modifiée dans toutes ses cellules, y compris dans ses cellules reproductrices. La modification serait ainsi transmise aux générations suivantes.

La modification des cellules germinales est considérablement plus complexe que la thérapie génique somatique. Comme nous l'avons déjà mentionné, théoriquement, la thérapie génique somatique est possible soit par l'insertion d'un gène, soit par son remplacement. La modification génétique des cellules germinales ne pourrait être effectuée que par le remplacement d'un gène, ce qui, nous l'avons déjà dit, n'est pas encore possible chez les humains. Sans le retrait du gène défectueux, la maladie continuerait d'être transmise aux génération suivantes.

La modification génétique des cellules germinales a été effectuée chez les animaux. Le but de cette percée technologique n'est toutefois pas d'obtenir des résultats similaires chez les humains. La modification des cellules germinales chez les animaux est effectuée soit pour produire des races « transgéniques » qui offrent un modèle animal d'une maladie humaine, soit pour produire des animaux qui donnent des protéines ayant une valeur commerciale. Ces objectifs ne s'appliquent pas aux humains. En outre, le taux d'échec de l'insertion et de la transmission est élevé.

La modification génétique des cellules germinales n'a pas encore été mise à l'essai chez les humains. Il existe une solution de rechange simple à la modification des cellules germinales, qui est risquée, pour obtenir le même résultat recherché, c'est-à-dire réduire l'expression d'un trouble génétique donné dans la population. Il est entendu que la modification génétique des cellules germinales, des zygotes et des embryons ne se ferait, si c'était possible, qu'une fois que l'on aurait déterminé la présence d'une anomalie génétique. Il serait beaucoup moins risqué d'éliminer les cellules, zygotes ou embryons touchés tout en permettant à ceux qui sont génétiquement sains de se développer.

On fait valoir qu'il faut interdire toute modification génétique des cellules germinales afin de prévenir ce qu'on a appelé l'amélioration génétique. Il s'agirait là d'une utilisation de la modification génétique à des fins non thérapeutiques. L'amélioration génétique est l'amélioration d'un organisme qui est déjà génétiquement sain.

Le clonage

Le clonage est la production d'un organisme possédant exactement la même constitution génétique qu'un autre organisme, vivant ou mort. Ce phénomène se produit couramment dans la nature. L'exemple le plus fréquent de clonage est celui de jumeaux identiques. Ces derniers sont en effet le résultat de la division d'un embryon en deux peu de temps après la fertilisation, ce qui constitue un événement assez rare. En théorie, un nombre indéfini de clones peuvent être produits de cette manière. Un autre exemple de clonage naturel est la reproduction asexuée. De nombreux organismes, comme les unicellulaires, se reproduisent simplement en se divisant en deux et d'autres, comme les végétaux, s'autoféconden.

Le clonage artificiel est un produit de la biotechnologie. En 1997, on clonait un mouton et en 1999, on annonçait le clonage de bovins. Par nécessité, on ne clonait que des femelles car on croyait que seules les cellules des tissus reproducteurs des femelles pouvaient être utilisées. On a toutefois démontré qu'il est également possible de cloner des mâles. En effet, on a réussi à cloner des souris mâles en utilisant des cellules de leur queue.

Le processus de clonage actuel s'effectue en retirant le noyau d'une cellule et en le remplaçant par le noyau d'une cellule de l'animal à cloner. L'œuf est ainsi forcé à se comporter comme s'il était fertilisé et à poursuivre son développement comme embryon. On

appelle ce processus transfert de noyau d'une cellule somatique, mais à vrai dire, il ne produit pas un clone identique. En effet, certaines informations génétiques sont contenues dans des organites que l'on appelle mitochondries et qui sont situées à l'extérieur du noyau. Au moment du transfert du noyau d'une cellule somatique, la cellule dont on a retiré le noyau conserve ses propres mitochondries.

Le taux de réussite des techniques de clonage est très bas. Seuls 1 à 2 % des embryons survivent et naissent, et bon nombre des descendants n'atteignent jamais l'âge adulte. Malgré les faibles chances de réussite, les scientifiques croient au potentiel du clonage pour la recherche médicale et le secteur pharmaceutique. Pour poursuivre la recherche médicale, il est ainsi possible de créer des animaux comportant des mutations génétiques précises qui imitent les maladies humaines. Les animaux qui contiennent la mutation voulue sont ensuite clonés, ce qui évite d'avoir à recommencer la modification. Les questions morales soulevées par une telle approche sont manifestes. Le secteur pharmaceutique envisage une utilisation similaire de ces techniques génétiques. Des animaux comme les chèvres et les bovins peuvent être génétiquement modifiés puis clonés; ceux-ci contiendraient le codage génétique d'une protéine recherchée. On pourrait faire en sorte que la protéine se manifeste dans le lait de l'animal d'où elle serait simplement extraite.

On ne peut tenir de tels propos pour le clonage humain. Mis à part l'amour-propre, le seul avantage du clonage des humains est la constitution d'une banque d'organes de rechange.